

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-126414

(43)Date of publication of application : 06.08.1982

(51)Int.Cl.

A61K 9/06  
// A61K 31/165  
A61K 31/405

(21)Application number : 56-012140

(71)Applicant : SUMITOMO CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 28.01.1981

(72)Inventor : YAMAHIRA YOSHINARI  
NOGUCHI TETSUO  
HIROSE MASAKO

## (54) OINTMENT

## (57)Abstract:

**PURPOSE:** A stable gel-like ointment, prepared by incorporating indomethacin with "Crotamiton" as a base, and adjusting the pH to a specific range, having a refreshing feeling and improved feeling of use, and capable of exhibiting the drug effect fully.

**CONSTITUTION:** A gel-like ointment prepared by incorporating (A) indomethacin which is a nonsteroid anti-inflammatory agent with (B) "Crotamiton" and if necessary a polyethylene glycol ester of a fatty acid, (C) a glycol, (D) a lower alcohol and/or acetone, (E) purified water and (F) a carboxyvinyl polymer, and adjusting the pH to 4.5W6.2. The amount of the respective bases are suitably as follows from the feeling of use, solubility and stability: 2W20wt% component (B), 5W20wt% component (C), 20W50wt% component (D) and 30W60wt% component (E). The "Crotamiton" is partially replaced with polyethylene glycol ester of the fatty acid to improve the solubility of the indomethacin.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁 (JP)  
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
昭57—126414

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/06  
// A 61 K 31/165  
31/405

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)8月6日

発明の数 1  
審査請求 未請求

ABE

(全 3 頁)

⑭ 軟膏剤

吹田市新芦屋上23番B—203

⑯ 特 願 昭56—12140  
⑰ 出 願 昭56(1981)1月28日  
⑱ 発 明 者 山平良也  
茨木市桑田町2番1号  
⑲ 発 明 者 野口哲男

⑱ 発 明 者 廣瀬雅子  
茨木市並木町7番2号  
⑲ 出 願 人 住友化学工業株式会社  
大阪市東区北浜5丁目15番地  
⑲ 代 理 人 弁理士 木村勝哉

明 細 書

1. 発明の名称

軟膏剤

2. 特許請求の範囲

(1) インドメタシン、(2) クロタミトンおよび必要に応じて脂肪酸ポリエチレングリコールエステル、(3) グリコール類、(4) 低級アルコールおよび/またはアセトン、(5) 精製水、(6) カルボキシビニルポリマーを含み、 $\eta_{sp}/c$ が4.5～6.2に調節されたことを特徴とするゲル状軟膏剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、有効成分としてインドメタシンを含有する安定な軟膏剤に関するものである。

インドメタシンは  $\text{p}-(\text{p-chlorobenzoyl})-5\text{-methoxy}-2\text{-methylindole}-3\text{-acetic acid}$  (分子式  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ 、分子量 377.79) の化学名を有するすぐれた非ステロイド性消炎鎮痛剤である。

局所に適用するインドメタシンの外用剤として、たとえばポリエチレングリコールを基剤と

した軟膏剤は、塗布後いつまでも塗布面がべとべとして使用感が悪く、衣服等により剥離し、有効成分が充分に皮膚に供給されない欠点がある。一方、エタノールのような揮発性溶剤を使用した場合には、皮膚面に塗布するとすみやかに溶剤が揮発するので、べとつかず、また蒸発熱を奪われるため清涼感を与えるなどの利点があるが、揮発がすみやかすぎるため有効成分が皮下に浸透する前に溶剤を失って析出し、効力を十分に発揮することができなくなるという欠点がある。これらの欠点を除いたものとしてゲル軟膏 (特開昭53-8/6/6号公報) が知られているが、これは $\eta_{sp}/c$ を6.2～6.7にすることをすすめており、安定性の点で十分とは言えなかった (実験例/参照)。

本発明者は上記の欠点がなく、インドメタシンの軟膏剤としてその治療対象となる疾患に使用されるに最適であるすぐれた製剤を得るべく鋭意検討を重ね本発明を完成するに至った。

すなわちインドメタシンは周知のごとく、水

に対する溶解性は小さく、外用剤に使用し得る基剤の中でも高い溶解性を示すものは極めて少ない。また基剤の選択によりその安定性も左右されるため、基剤のくみあわせもむづかしく、従来安定性のすぐれた製剤は見い出されていなかった。

本発明は基剤としてクロタミトンを配合することにより、これらの点を克服し得た新規なる発明であり、実用上大きな価値を有するものである。

有効成分のインドメタシンは0.5~2重量%で充分その効果が期待できる。従って、インドメタシンの軟膏剤としての具備すべき条件は、0.5~2重量%のインドメタシンが溶解し、清涼感があり、使用感がすぐれており、十分に薬効が発現されることであり、かつインドメタシンの化学的安定性がすぐれた製剤であることである。

インドメタシンの安定性は酸性に大きく左右され、強酸、強アルカリでは、いずれも不安定

であり、望ましいと考えられるpH領域は4.5~6.2である。しかしながら、インドメタシンは酸性においては溶解性が非常に小さく、結晶析出という問題があり、安定なインドメタシン製剤を得ることは極めて困難であった。

種々検討を行った結果、本発明者らは(1)インドメタシン、(2)クロタミトンおよび必要に応じて脂肪族ポリエチレングリコールエステル、(3)グリコール類、(4)低級アルコールおよび/またはアセトン、(5)精製水、(6)カルボキシビニルポリマーを含み、pHが4.5~6.2に調節されたことを特徴とする安定なゲル状軟膏剤である本発明を完成するに至った。

ここで使用するグリコール類はプロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコールなどであり、低級アルコールとしては、エチルアルコール、変性エチルアルコール、プロピルアルコールなどが適当である。カルボキシビニルポリマーはアクリル酸を主成分とする親水性ポリマーで、例えば米国グッドリッチ

ケミカル社からカーボポール934、940、941等の名称で市販されているものを使用することができる。

なお、各基剤の配合量は使用感、溶解性、安定性などからクロタミトン2~20重量%、グリコール類5~20重量%、低級アルコールおよび/またはアセトン20~50重量%、精製水50~60重量%となるように混合するのが適当である。

また必要に応じてクロタミトンの一部を脂肪族ポリエチレングリコールエステル(たとえばモノラウリン酸ポリエチレングリコール等 $C_{10}$ ~ $C_{18}$ 脂肪族ポリエチレングリコールエステル)に置き換えて、インドメタシンの溶解性を改良することができる。

また、必要に応じて吸収助剤としてアジピン酸ジイソプロピルを添加してもよい。

本発明の軟膏剤の調製に際しては、インドメタシンをクロタミトンおよび必要に応じて脂肪族ポリエチレングリコールエステル、グリコー

ル類、低級アルコール類および/またはアセトンの混合物に溶解させ、カルボキシビニルポリマー水溶液を添加し、通常の方法、すなわち、水溶性塩基性物質を混和してpHを調節しゲル化させる。

この方法に従い、pHが4.5~7.0であるゲル状軟膏を調製し、その安定性を比較したところ実験例/に示したようにpH4.5~6.2でインドメタシンが安定であり、結晶析出もなく、なお使用感がすぐれ薬効のすみやかな発現が期待できる軟膏剤を得ることが可能となった。

実験例/

実験例/と同様にしてジイソプロパノールアミンの量を適宜増減し、pH4.5~7.0の製剤を得る。これらを60℃に保存し、1週間後の含量を測定したところ、下表の結果を得た。

pH	4.5	5.0	5.5	5.8	6.2	6.4	7.0
※含量(%)	100	100	100	100	99	95	90

※ 調製時を100%とした。

本発明をさらに詳細に説明するために以下に実施例を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 実施例 1

インドメタリン 1g をクロタミトン 5g、ポリエチレングリコール 400 15g、8アセチル化蔗糖変性アルコール 55g に溶解し、カーボポール 940 5%水溶液 20g を添加し、撹拌する。これにジイソプロパノールアミン 0.4g を精製水 5g に溶解して加えたのち、さらに精製水を加えて全量を 100g とし、全体が均一になるまで充分に撹拌する。pH 5.9 のインドメタリン・ゲル状軟膏剤を得た。

#### 実施例 2

インドメタリン 1g を、クロタミトン 2g、モノラウリン酸ポリエチレングリコール (10 E.O) 10g、プロピレングリコール 10g、アジピン酸ジイソプロピル 2g、フェニルエチルアルコール変性アルコール 40g に溶解し、カーボポール 940 5%水溶液 30g を

添加し、撹拌する。これにジイソプロパノールアミン 0.3g を精製水 5g に溶解して加えたのち、さらに精製水を加えて全量を 100g とし、全体が均一になるまで充分撹拌する。pH 6.0 のインドメタリン・ゲル状軟膏剤を得た。



## 特許法第17条の2の規定による補正の掲載

手続補正書（自発）

昭和62年10月6日

昭和56年特許願第12140号（特開昭57-126414号，昭和57年8月6日発行 公開特許公報 57-1265号掲載）については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 1（2）

特許庁長官 殿

Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
A61K 9/06 // A61K 31/165 31/405	ABE	6742-4C

## 1. 事件の表示

昭和56年特許願第12140号

## 2. 発明の名称

軟膏剤

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区道修町2丁目40番地

名 称 佐友製薬株式会社

代表者 黒 田 啓 弘



## 4. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

## 5. 補正の内容

- (1) 明細書第1頁第16行目の「 $C_{10}H_{16}ClNO_2$ 」を「 $C_{10}H_{16}ClNO_2$ 」とする。
- (2) 同書第2頁第20行目の「すなわちインドメタシンは」を「インドメタシンは」とする。
- (3) 同書第3頁第7行目から第10行目の「本発明は……有するものである。」を削除する。
- (4) 同書第4頁第5行目の次に「本発明者らは種々検討を行った結果、薬剤としてクロタミトンを配合することにより、インドメタシンの安定なpH領域においてインドメタシンの溶解性を改善し、結晶析出を防止し得たインドメタシンの安定なゲル軟膏を得た。」を挿入する。
- (5) 同書同頁第6行目の「種々検討を行った結果、」を「すなわち、」とする。
- (6) 同書同頁第12行目の「安定なゲル状軟膏剤」を「結晶析出のない、インドメタシンの安定なゲル状軟膏剤」とする。
- (7) 同書同頁第18行目の「プロピルアルコー

ル」を「イソプロピルアルコール」とする。

- (8) 同書第6頁第3行目の「マー水溶液」を「マーまたはその水溶液」とする。

- (9) 同書同頁第16行目の「後の含量」を「後のインドメタシン含量」とする。

以 上